



TITLE:

# Synthesis of Heterocyclic Scaffolds through Transition-Metal-Catalyzed Cascade Reactions of Alkynes( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Tokimizu, Yusuke

---

CITATION:

Tokimizu, Yusuke. Synthesis of Heterocyclic Scaffolds through Transition-Metal-Catalyzed Cascade Reactions of Alkynes. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18928>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016/03/22に公開; 許諾条件により要旨は2015/06/22に公開

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	時水 勇輔
論文題目	Synthesis of Heterocyclic Scaffolds through Transition-Metal-Catalyzed Cascade Reactions of Alkynes (遷移金属触媒によるアルキンのカスケード反応を用いた複素環骨格構築法の開発)		

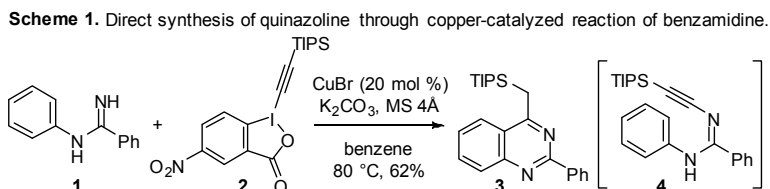
## (論文内容の要旨)

カスケード反応の開発は、化学変換の効率化と環境負荷軽減のための重要な研究課題である。インドールやキナゾリンをはじめとする含窒素複素環は数多くの生物活性物質に含有されているため、高い原子効率でこれらの骨格を一举に構築するカスケード反応は薬学的な有用性が期待できる。このような背景のもと、著者は、遷移金属触媒によるアルキンの活性化に着目し、含窒素複素環骨格を一举に構築するカスケード反応の開発を行った。

## 第一章：イナミドを用いた含窒素複素環骨格構築反応の開発

## 第一章第一節：銅触媒によるベンズアミジンのアルキニル化-環化反応を利用したキナゾリン合成

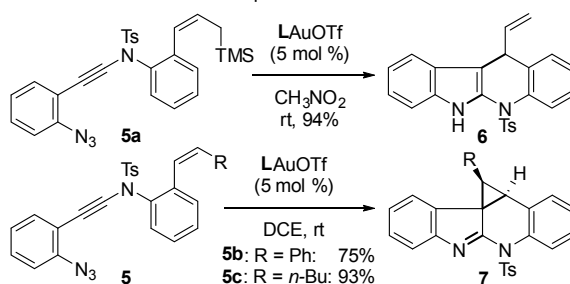
キナゾリンはオルト位が官能基化されたアニリンを出発原料として合成するのが一般的である。著者は、オルト位無置換のアニリン誘導体を銅触媒を用いたアルキニル化及び環化反応に付すことにより、直接的にキナゾリン類を合成する新規方法論の開発を行った。アミジン **1** を基質として反応条件の検討を行ったところ、銅触媒と塩基存在下において、アルキン源として超原子化ヨウ素試薬 **2** を用いた際に、良好な収率でキナゾリン **3** が得られることを見出した (Scheme 1)。引き続き反応機構の解明を試み、本反応がイナミド類縁体 **4** を経由して進行している可能性が高いことを明らかにした。



## 第一章第二節：金触媒によるアジドイナミドの連続環化反応を用いたインドロキノリンの一挙構築

アルキンはカチオン性の金触媒により活性化され、種々の求核剤と反応することが知られている。アルキンが求核剤の付加を受けるとビニル金錯体が生成し、続く求電子剤との反応や脱離反応により金カルベノイドを形成する。著者はこの性質を踏まえ、アジドイナミドを用いたジヒドロインドロキノリン骨格構築反応をデザインした。検討の結果、分子内にアリルシラン部位を有するイナミド **5a** に対してカチオン性の金触媒を作用させると、TMS基が脱離して生成したインドロキノリン誘導体 **6** が高収率で得られた (Scheme 2)。アルケン上の置換基として Ph 基や *n*-Bu 基を有するイナミド **5b** および **5c** を用

**Scheme 2.** Gold-catalyzed cascade cyclization of (azido)ynamides for the construction of indoloquinolines.



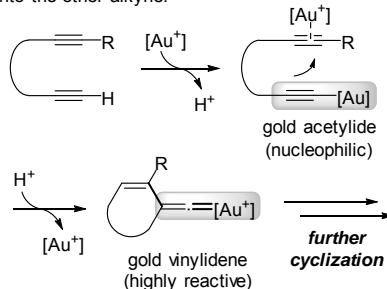
いた場合には、立体特異的にシクロプロパン化が進行した生成物 **7** が得られた。

### 第一章第三節：金触媒による *N*-プロパルギルイナミドの連続環化反応を用いた縮環ピロール合成

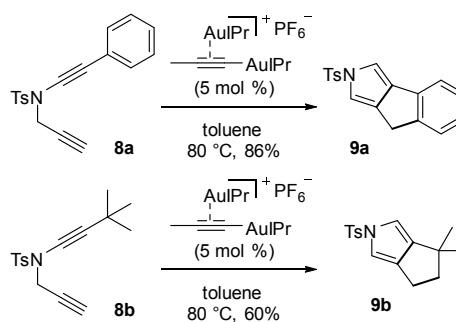
末端アルキンに対し金触媒を作用させると求核的な金アセチリドが生成し、続いて種々の求電子剤と反応することが知られている。求電子種として分子内に別のアルキンが存在する場合には、そのアルキンへの環化反応により金ビニリデンが生成し、更なる環化反応を引き起こすことが可能となる (Scheme 3)。これら一連の反応は複雑な骨格を一挙に構築できる点で有用であるが、この反応性を活用した複素環合成は検討されていなかった。著者は求電子種としてイナミドを用いた縮環ピロールの合成法をデザインし、*N*-プロパルギルイナミド **8** を用いた連続環化反応の開発に着手した (Scheme 4)。検討の結果、カチオン性の金触媒存在下、イナミド **8a** を 80 °C で撹拌すると、目的の三環性ピロール **9a** が高収率で得られた。

本反応はアルキル基を有するイナミド **8b** にも適用可能であり、その場合には  $sp^3$  炭素上で C-H 挿入反応が進行した二環性ピロール **9b** が得られた。

Scheme 3. Nucleophilic addition of gold acetylide onto the other alkyne.



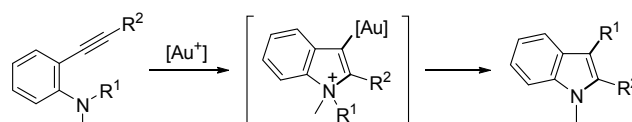
Scheme 4. A novel synthesis of bi- or tri-cyclic pyrroles by gold-catalyzed cascade cyclization of yne-ynamides.



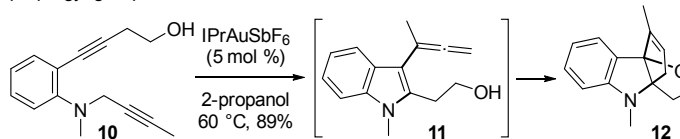
### 第二章：プロパルギル基の転位を伴う 2-アルキニルアニリンの金触媒連続環化反応

金触媒を用いたアルキンに対する付加反応では、その反応過程で様々な転位反応が進行することが知られている。例えば、オルト位にアルキニル基を有する *N,N*-二置換アニリンの環化反応においては、インドールの 3 位にアニリン窒素上の置換基が転位する (Scheme 5)。この知見を踏まえ、

Scheme 5. Gold-catalyzed cyclization of o-alkynylaniline.



Scheme 6. Gold-catalyzed cascade cyclization of diynes via rearrangement of propargyl group.



著者は、2 位にアルキニルアルコール部位を有する *N*-プロパルギルアニリンを用いて反応を行えば、分子内環化と転位反応により 3 位にアレンを有するインドールが生成し、続く分子内環化反応が連続的に進行することによって、複雑な複素環化合物が一挙に合成できるのではないかと考えた。検討の結果、*N*-プロパルギルアニリン **10** に対し金触媒を作用させると、目的の連続環化反応が進行したインドリン **12** が高収率で得られた (Scheme 6)。本反応はアルコールのみならず、トシルアミドや *t*-ブチルカーバメート分子内求核剤として用いた場合にも効率良く進行し、対応するインドリンが得られることを明らかにした。

(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、アルキンを遷移金属触媒によって活性化することにより、連続的な結合形成を引き起こして複素環骨格を構築する新規反応の開発について記述している。申請者は最初に、オルト位無置換のベンズアミジンを銅触媒存在下においてアルキニル化剤と反応させると、キナゾリン誘導体が効率的に得られることを見出した。本反応が窒素原子上のアルキニル化を契機としている可能性が高いことを受けて、申請者は次にアミドの *N*-アルキニル化体に相当するイナミドを反応活性種とした反応に注目した。申請者は、アリルシランとアリールアジド部位を有するイナミドに金触媒を作用させると、効率的にジヒドロインドロキノリン誘導体が生成することを発見した。アリルシラン部位を単純なアルケンやアレーンに置換することで、様々な縮環型複素環骨格を構築することにも成功した。さらに、Hashmi 教授らによって見出された金アセチリドの化学をイナミドに適用することで、縮環ピロールが得られることも示している。第二章においては、イナミドを増炭した構造に相当するプロパルギルアミン誘導体を用いた連続反応の開発について述べている。申請者は、求核部位を備えたアルキン部位をオルト位に有する *N*-プロパルギルアニリンに対して金触媒を作用させると、高収率で縮環インドリンが生成することを見出した。本反応は、窒素原子上のプロパルギル基の転位によるアレーンの生成、インドールの求核反応による環化等を経て進行し、一挙に 4 本の結合を形成する。反応速度に関する実験により、反応機構に関する興味深い知見を得たことも評価に値する。

これらの研究成果は、遷移金属触媒を用いた連続反応が薬学的に重要な基本骨格を構築する上で極めて有用であることを示している。よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 27 年 2 月 23 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 27 年 6 月 22 日以降